

Rec'd 200

13 JUL 2005

10/542322

PCT/JP 2004/000234

15. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 9 3 5 9 1
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 9 3 5 9 1]

REC'D 05 MAR 2004

WIPO

PCT

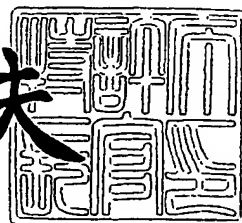
出 願 人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 2 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 1 6 2 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 B03081

【提出日】 平成15年 3月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 45/00
A61K 31/55
A61P 21/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台5丁目18 D73-102

【氏名】 西本 誠之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市本町5丁目6-7-301

【氏名】 兎澤 隆一

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 骨格筋保護剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤。

【請求項 2】 細胞障害からの骨格筋保護剤である請求項 1 記載の剤。

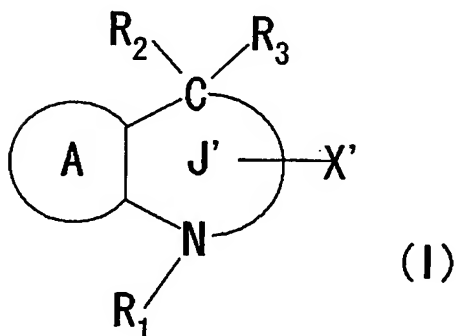
【請求項 3】 他の薬剤が有する細胞毒性からの骨格筋保護剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 4】 他の薬剤が HMG-C o A 還元酵素阻害薬である請求項 3 記載の剤。

【請求項 5】 筋痛または横紋筋融解症の予防治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 6】 スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

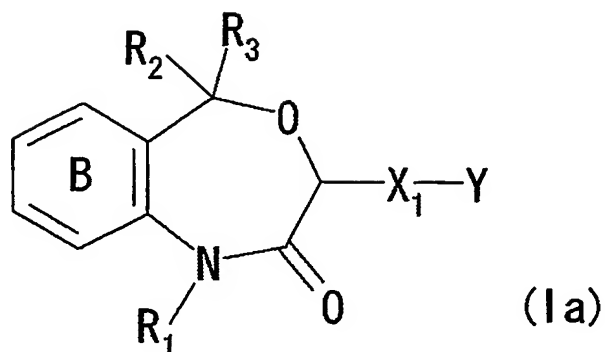
【化 1】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される置換基を、環 A は置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環 J' は環構成原子として 3 個以下のヘテロ原子を含有する 7 または 8 員の複素環を、環 J' は R_1 , R_2 , R_3 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物である請求項 1 記載の剤。

【請求項7】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

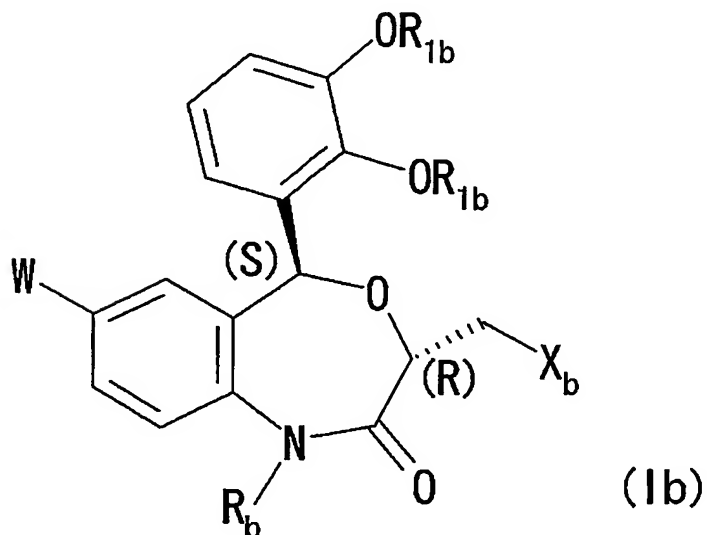
【化2】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項8】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化3】



〔式中、 R_b は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X_b は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、 R_{1b} は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

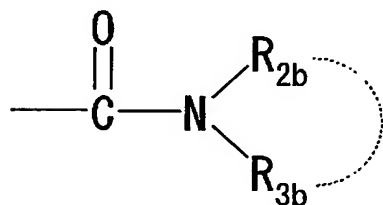
【請求項9】 R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項8記載の剤。

【請求項10】 R_{1b} がメチルである請求項8記載の剤。

【請求項11】 W が塩素原子である請求項8記載の剤。

【請求項12】 X_b が式

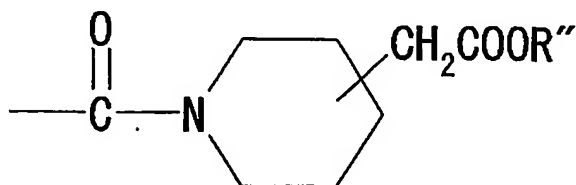
【化4】



〔式中、 R_{2b} 及び R_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいは R_{2b} 及び R_{3b} は隣接する窒素原子と一緒に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される基である請求項8記載の剤。

【請求項13】 X_b が式

【化5】

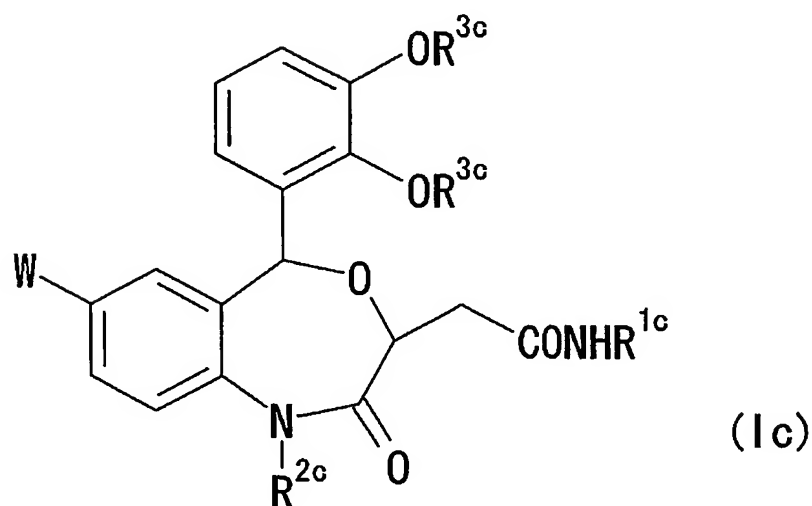


〔式中、 R'' は水素原子又は C_{1-4} アルキルを示す〕で表される基である請求

項 8 記載の剤。

【請求項 14】スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化 6】



〔式中、 R^1c は置換基を有していてもよい 1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ- C_3-6 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_3-6 直鎖アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい（カルボキシ- C_5-7 シクロアルキル）- C_1-3 アルキル基、または 式 $-X^1c-X^2c-Ar-X^3c-X^4c-COOH$ （式中、 X^1c および X^4c はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい C_1-4 アルキレン基を示し、 X^2c および X^3c はそれぞれ結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar は置換基を有していてもよい 2 価の芳香環基を示す。但し、 X^1c が結合手のとき、 X^2c は結合手を示し、 X^4c が結合手のとき、 X^3c は結合手を示す）で表される基を示し、 R^2c はアルカノイルオキシ基および／または水酸基で置換されていてもよい C_3-6 アルキル基を、 R^3c は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す（但し、 R^1c が置換基を有する 1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ- C_3-6 直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または 4-カルボキシメチルフェニル基のとき、 R^2c はアルカノイルオキシ基および／または水酸基を有する C_3-6 アルキル基を示す）〕で表される化合物である請求項 1 記載の剤。

【請求項 15】 R^2c が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブトキ

シカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₃ - 6 アルキル基である請求項 14 記載の剤。

【請求項 16】 R³ C がメチル基である請求項 14 記載の剤。

【請求項 17】 W が塩素原子である請求項 14 記載の剤。

【請求項 18】 3 位が R - 配位で 5 位が S - 配位である請求項 14 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤などに関する。

【0002】

【従来の技術】

骨格筋は、骨に付着して体の運動に関与する重要な筋肉であるが、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷（挫傷、骨格筋出血、感電）、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などによって骨格筋の壊死や融解が引き起こされる。また、例えば HMG-CoA 還元酵素阻害薬、シクロスポリン、フィブラート系薬剤などによる薬物中毒性の筋痛が起こり、重症になると横紋筋融解症が発症する。このような場合、投与原因と考えられる薬剤を中止し、安静を保ち、十分な補液を行う。筋病変に対しては有効な治療法はなく、合併症や基礎疾患の治療が中心となる。

一方、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物は、高脂血症や動脈硬化症等の予防治療剤、トリグリセライド低下剤、脂質低下剤、高密度リポタンパクコレステロール上昇剤、ユビキノン増加剤、抗真菌剤などとして有用であることが知られているが（特許文献 1 ～ 6）、骨格筋に対する作用としては HMG-CoA 還元酵素阻害薬に比べて細胞毒性が出難いという報告（非特許文献 1）があるのみで、*in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても骨格筋に対して保護作用を示したという報告はない。

【0003】

【特許文献1】

特開平6-239843号公報

【特許文献2】

特開平8-157369号公報

【特許文献3】

特開平9-136880号公報

【特許文献4】

特開2002-080468号公報

【特許文献5】

特開2002-205956号公報

【特許文献6】

国際公開第03/002147号パンフレット

【非特許文献1】

オリバー・P・フリントら (Oliver P. Flint et al), 「トキシコロジー・アンド・アプライドファーマコロジー (Toxicology and Applied Pharmacology)」, 1997年, 第145巻, p.91-98

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

種々の要因、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤が有する細胞毒性から骨格筋を保護する薬剤はこれまで知られておらず、臨床上有用な新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を行った結果、予想外にも、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が骨格筋を保護するための医薬品として臨床的に有用であることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

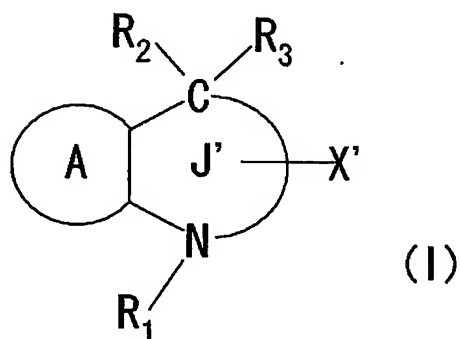
すなわち本発明は、

(1) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプ

ロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤；

- (2) 細胞障害からの骨格筋保護剤である前記 (1) 記載の剤；
- (3) 他の薬剤が有する細胞毒性からの骨格筋保護剤である前記 (1) 記載の剤；
- (4) 他の薬剤がHMG-C o A還元酵素阻害薬である前記 (3) 記載の剤；
- (5) 筋痛または横紋筋融解症の予防治療剤である前記 (1) 記載の剤；
- (6) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

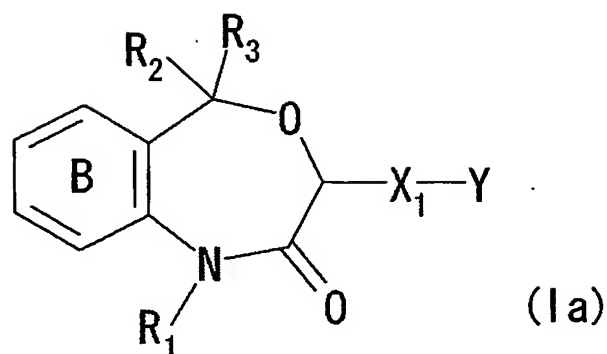
【化7】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される置換基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物である前記 (1) 記載の剤；

- (7) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

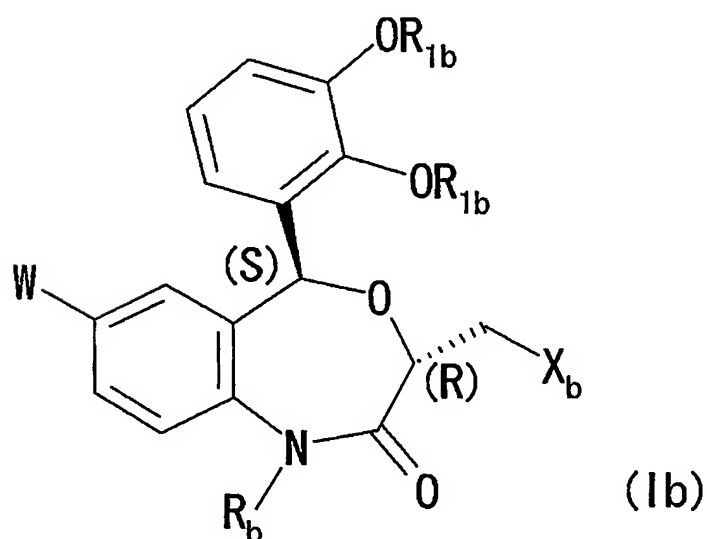
【化8】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物である前記(1)記載の剤；

(8) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化9】



〔式中、 R_b は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキ

ル基を、 X_b は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、 R_{1b} は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す。)で表される化合物である前記(1)記載の剤;

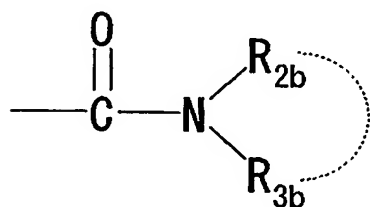
(9) R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記(8)記載の剤;

(10) R_{1b} がメチルである前記(8)記載の剤;

(11) W が塩素原子である前記(8)記載の剤;

(12) X_b が式

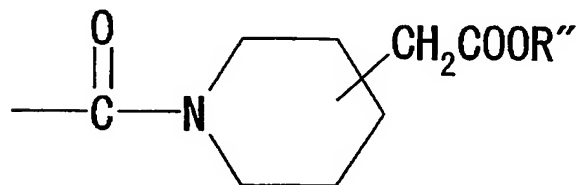
【化10】



〔式中、 R_{2b} 及び R_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいは R_{2b} 及び R_{3b} は隣接する窒素原子と一緒にあって、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される基である前記(8)記載の剤;

(13) X_b が式

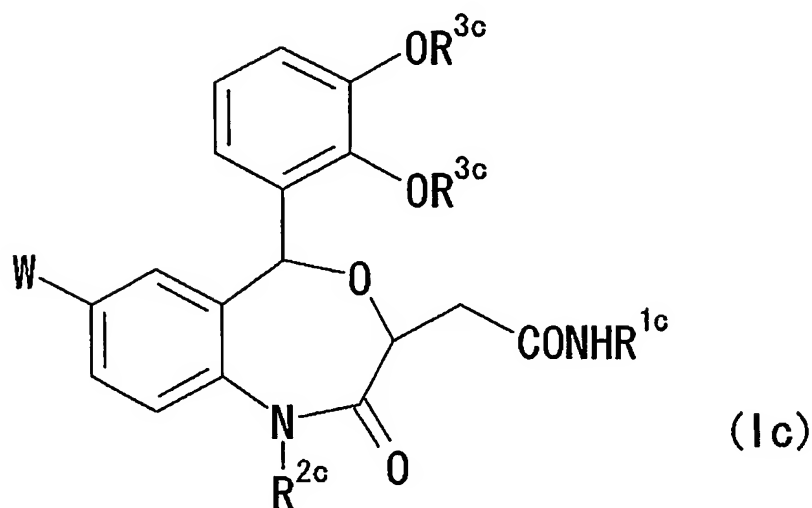
【化11】



〔式中、 R'' は水素原子又は C_{1-4} アルキルを示す〕で表される基である前記(8)記載の剤;

(14) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

【化12】



〔式中、 R^{1c} は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ- C_3-6 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_3-6 直鎖アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_5-7 シクロアルキル)- C_1-3 アルキル基、または式 $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ (式中、 X^{1c} および X^{4c} はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい C_1-4 アルキレン基を示し、 X^{2c} および X^{3c} はそれぞれ結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar は置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、 X^{1c} が結合手のとき、 X^{2c} は結合手を示し、 X^{4c} が結合手のとき、 X^{3c} は結合手を示す)で表される基を示し、 R^{2c} はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていてもよい C_3-6 アルキル基を、 R^{3c} は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す(但し、 R^{1c} が置換基を有する1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ- C_3-6 直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または4-カルボキシメチルフェニル基のとき、 R^{2c} はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する C_3-6 アルキル基を示す)〕で表される化合物である前記(1)記載の剤；

(15) R^{2c} が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブトキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有

していてもよいC₃-6アルキル基である前記(14)記載の剤;

(16) R³がメチル基である前記(14)記載の剤;

(17) Wが塩素原子である前記(14)記載の剤;

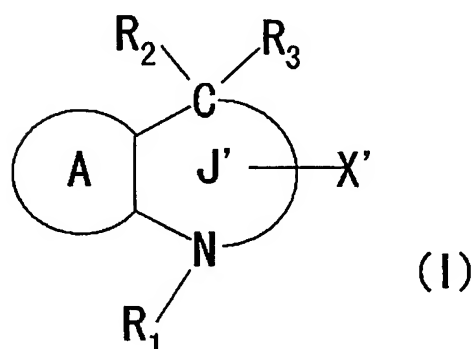
(18) 3位がR-配位で5位がS-配位である前記(14)記載の剤; などに
関する。

【0007】

本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」としては、スクアレン合成酵素阻害作用を有するものであれば何れでもよく、例えば、スクアレスタチン類(例えば、米国特許第5506262号、米国特許第5430055号、米国特許第5409950号、米国特許第5369125号、特開平7-173166号、特開平9-124655号、特開平9-227566号 Annual Review of Microbiology, Vol.49, 607-639頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 3502-3513頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 207-216頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 1413-1422頁, 1996年など)、基質アナログのリン酸化合物及びカルボン酸化合物(例えば、米国特許第5374628号、米国特許第5441946号、米国特許第5428028号、特開平7-041554号、W09504025号、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 2596-2605頁, 1995年、Arzneimittel-Forschung Drug Research, Vol.46, 759-762頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.31, 1869-1871頁, 1988年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 657-660頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 661-664頁, 1996年など)、カルボン酸誘導体(例えば、W09740006号、W09633159号、W09521834号、W09748701号、欧州特許第645377号、欧州特許第645378号、欧州特許第814080号、欧州特許第790235号、特開平7-173120号、特開平10-316634号、特開平10-298134号、特開平10-298177号、特開平10-316617号、特開平9-136880号、W02000-00458号、W02001-98282号、W098-29380号、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, 1989-1994頁, 1995年、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.6, 463-466頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, 2123-2125頁, 1997年など)、キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物(例えば、米国特許第5385912号、米国特許第5494918号、米国特許第5395846号、米国特許第54515

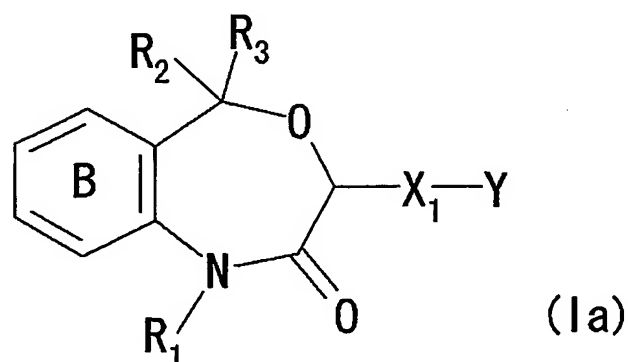
96号、特開平8-134067号、特開2000-169474号、特開平10-152453号、特開2000-502716号、W09403541号、W09405660号、W09535295号、W09626938号、W09531458号、W09500146号、W09725043号、W09812170号など)、Zaragozic acid 類などと同様のものなどが挙げられるが、なかでも、式

【化13】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される置換基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7ないし8員の複素環を、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物；あるいは、式

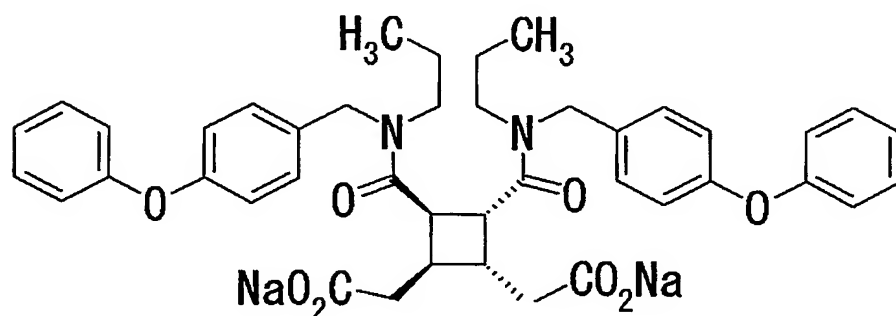
【化14】



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物；などが好ましく用いられる。

他のスクアレン合成酵素阻害薬としては、A-104109（アボットラボラトリーズ）、

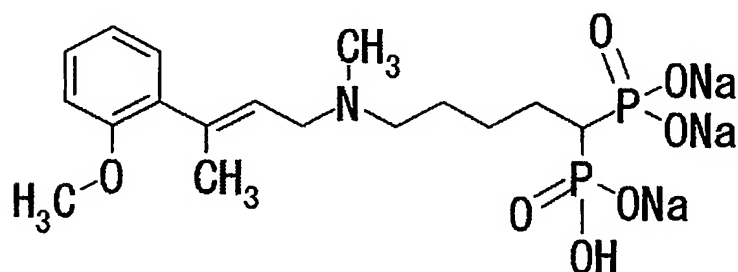
【化15】



F-10863-A (Zaragozic acid D3, 三共)、

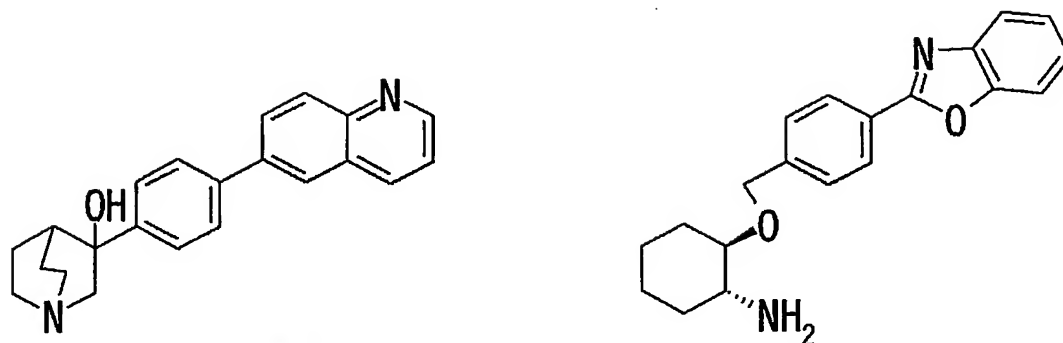
ER-28448、ER-27856 (ER-28448 prodrug) とキヌクリジン誘導体 [quinuclidine derivatives] (エーザイ)、

【化16】



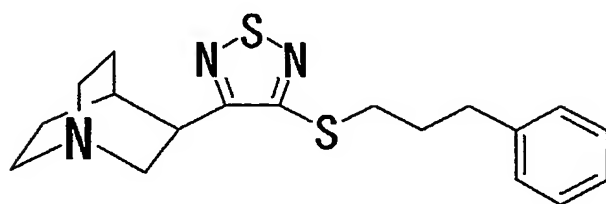
RPR-107393およびRPR-101821 (アベンティス)、

【化17】



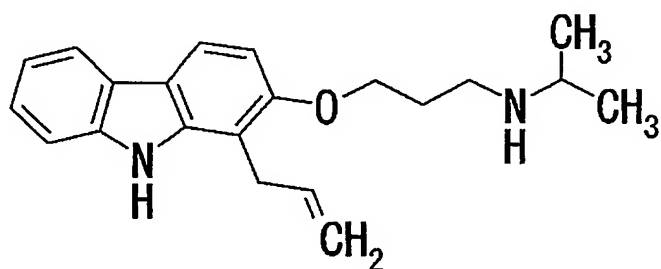
チアジアゾール誘導体 [thiadiazole derivatives] (ノボノルディスク)、

【化18】



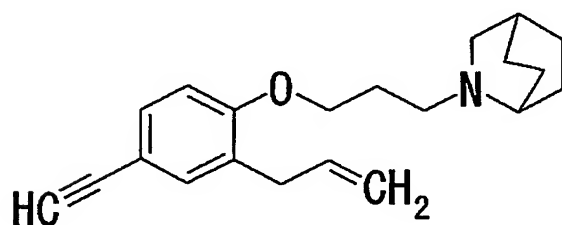
イソプロピルアミン誘導体 [isopropylamine derivatives] (山之内製薬)、

【化19】



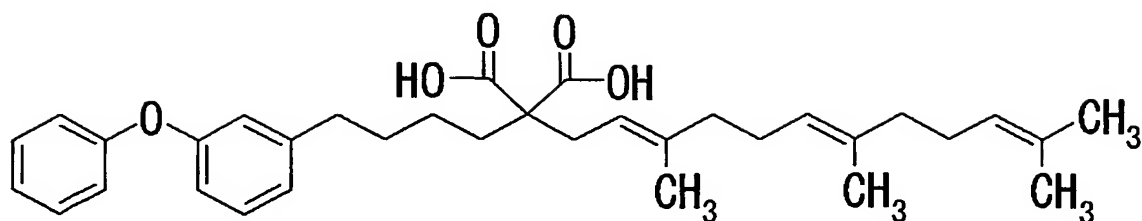
イソキノクリジン誘導体 [isoquinuclidine derivatives] (寿製薬)、

【化20】



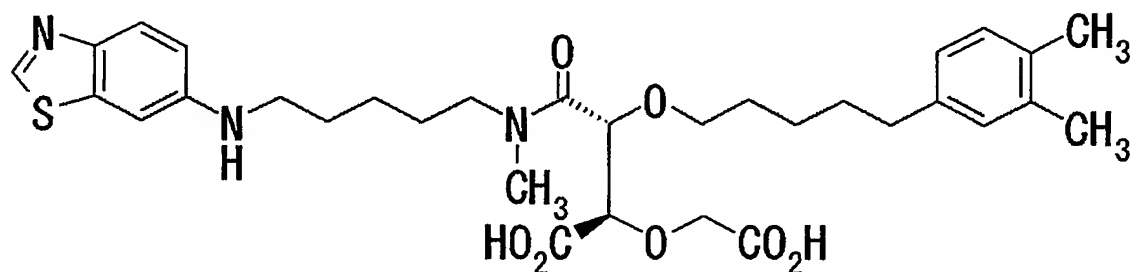
マロン酸誘導体 [malonic acid derivatives] (日本化薬)、

【化 2 1】



プロピオニル誘導体 [propionyl derivatives] (第一製薬)

【化 2 2】



などが挙げられ、これらのスクアレン合成酵素阻害薬も本発明の剤に用いることができる。

【0008】

本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、塩、プロドラッグなどの形態で用いることもできる。

本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物の「塩」としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）などが用いられる。さらに、本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」がカルボン酸などの酸性基を有している場合、該「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミンなどのトリ-C₁-3アルキルアミンなど）と塩を形成していてもよい。

本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩〔以下、SSI化合物と称することがある〕の「プロドラッグ」は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりSSI化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてSSI化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてSSI化合物に変化する化合物などをいう。SSI化合物のプロドラッグとしては、SSI化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、SSI化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、SSI化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、SSI化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、SSI化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、SSI化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってSSI化合物から製造することができる。

またSSI化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でSSI化合物に変化するものであってもよい。

また、SSI化合物は水和物であってもよい。

SSI化合物の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。また、SSI化合物は分子内に不斉炭素を有

することもあるが、R 配位または S 配位の 2 種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

【0009】

式 (I) および (Ia) において、R₁ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、脂肪族鎖式（非環式）炭化水素基、脂環式炭化水素基およびアリール基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。

該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでも分枝状アルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチルなどの C₁-7 アルキルが挙げられ、なかでも、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチルなどの C₃-5 アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオペンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C₂-6 アルケニルが挙げられ、なかでも、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-

ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が特に好ましい。

該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3～9個のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、中でも、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の C_{5-6} シクロアルケニル基が挙げられる。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルの C_{5-6} シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

該炭化水素基のアリール基としては、炭素数6～16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} のアリール基が特に好ましい。

【0010】

R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい。該置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-16} のアリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフ

チル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀のアリール基が好ましい。該置換されていてもよいアリールの置換基としては、炭素数1~3個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1~3個のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で1~2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃₋₇シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1~4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、5~6員の芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）及び5~6員環が2~3個縮合した芳香族縮合複素環基（例：ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベ

ンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等)が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5～6員芳香族単環式複素環基が好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ペペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等4～8員非芳香族複素環基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、炭素数1～3個のアルキル基(例:メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基(アミノ基、モノ-又はジ-置換アミノ基が含まれる)、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、例えば低級(C₁～3)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。また、R₁で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基又はアリール基である場合、置換基としては、さらに炭素数1～3個のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなど)でもよい。

さらに、上述のように、R₁はオキシ基と置換基として有していてもよく、R₁としては、このようなオキシ置換されて炭化水素基であるカルボン酸アシル基も含まれる。このような例としては例えば置換基を有していてもよい炭素数1～6のアシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ジメチルアセチル、

トリメチルアセチルなど) が挙げられる。また該アシル基は、置換可能な位置に 1～5 個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素) が挙げられる。

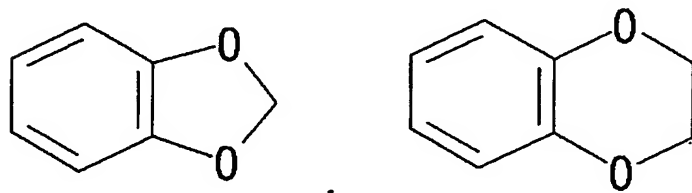
【0011】

式 (I) および (Ia) において、 R_2 および R_3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として述べた基が挙げられる。但し、アルキル基とアリール基とそれらの置換基としては下記のものであってもよい。すなわち「置換されていてもよいアルキル基」のアルキル基としては炭素数 1～6 個の低級アルキル基 (例: メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等) が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等の C_{1-4} アルキル基が挙げられ、例えばこのような置換されていてもよいアルキル基は 1～4 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数 1～4 個の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ等) 等が挙げられる。

「置換されていてもよいアリール基」としては、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等があげられ、なかでもフェニルが特に好ましい。「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい水酸基、ニトロ、シアノなどが挙げられ、これらの置換基の同一又は異なる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個) で置換されていてもよい。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の炭素数 1～4 のアルキル基が挙げられるが、特にメチル、エチルが好ましい。該低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の炭

素数1～4のアルコキシ基が挙げられるが、特にメトキシ、エトキシが好ましい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、任意の位置に1～5個置換されていてもよい。該置換されていてもよい水酸基における置換基としては、例えば低級（C₁～4）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、C₃～6シクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₆～10アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等）、C₇～12アラルキル基（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成していてもよく、R₂またはR₃で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基がフェニル基である場合例えば、

【化23】



で示されるものが用いられていてもよく、さらにこの様な基は低級（C₁～3）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）などで1～4個置換されていてもよい。

【0012】

R₂およびR₃で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、R₁で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてあげた「置換されていてもよい複素環基」に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどの5～6員芳香族単環式複素環が特に好ましい。該複素環基の置換基としては、炭素数1～3個のアルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などが挙げられ、これらの置換基を1～4個有していてもよい。

上記した中でも、 R_2 および R_3 としては、置換されていてもよいフェニル基が好ましく、さらに好ましくは、置換されたフェニル基、特に、塩素、臭素等のハロゲン、低級 (C_{1-3}) アルコキシなどで1~3個、好ましくは1~2個置換されたフェニル基が好ましい。また R_2 , R_3 のいずれか一方は水素が好ましい。

【0013】

式 (I) において、 X' で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基から構成される置換基」としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基を有している置換基が挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、下記 Y で定義されるエステル化されていてもよいカルボキシル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X' で示される「置換されていてもよいカルバモイル基から構成される置換基」としては、置換されていてもよいカルバモイル基および置換されていてもよいカルバモイル基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよいカルバモイル基としては、下記 Y で定義される置換されていてもよいカルバモイル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X' で示される「置換されていてもよい水酸基から構成される置換基」としては、置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよい水酸基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよい水酸基としては、下記 Y で定義される置換されていてもよい水酸基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

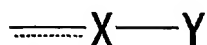
X' で示される「置換されていてもよいアミノ基から構成される置換基」としては、置換されていてもよいアミノ基および置換されていてもよいアミノ基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基としては、下記 Y で定義される置換されていてもよいアミノ基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X' で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基から構成される置換基」としては、脱プロトン化しうる水素原子を

有する（すなわち活性プロトンを有する）、置換されていてもよい複素環残基および脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を有している置換基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環残基としては、下記Yで定義される脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X'としては、例えば、式 (a)

【化24】



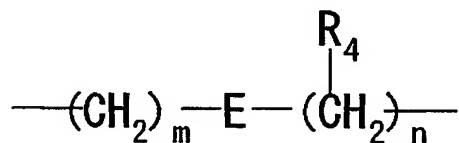
〔式中、Xは結合手または2価もしくは3価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を、破線部分は単結合または二重結合を示す〕で表される基が挙げられる。

【0014】

式 (a) 中、Xで示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する原子数が1～7個、さらに好ましくは1～4個である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。

例えば、

【化25】



で表わされるものが挙げられ、式中、m、nは独立して0、1、2又は3を表わし、Eは結合手または酸素原子、イオウ原子、スルホキシド、スルホン、 $\text{---N(R}_5\text{)---}$ 、 ---NHCO--- 、 $\text{---CON(R}_6\text{)---}$ あるいは ---NHCONH--- を表わす。ここでR₄及びR₆は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す。また、R₅は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。

R₄及びR₆で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」のアルキル

基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等）が挙げられる。該置換されていてもよい低級アルキル基は1～4個好ましくは1～2個の置換基をもっているとしてもよく、これらの置換基としては、芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどN、O、Sのヘテロ原子を1～4個含む5～6員芳香族複素環）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基又はモノ-又はジ置換アミノ基）、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、低級（ C_{1-3} ）アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなど C_{2-5} アルコキシカルボニル及び C_{7-11} アリールオキシカルボニルが挙げられるが、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルである。

【0015】

R_4 及び R_6 で示される「置換されていてもよいアラルキル基」のアラルキル基としてはベンジル、ナフチルメチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等 C_7-C_{15} アラルキル基が挙げられる。該置換されていてもよいアラルキル基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有しているとしてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～3個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、スルフヒドリル基等が挙げられる。

R_4 及び R_6 で示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、 C_{1-3} アルキル（例、メチル、

エチル、プロピル) などが挙げられる。

ただし、 R_4 はメチレン鎖ごとに異なってもよい。

また、 R_5 で示される「低級アルキル基」及び「アラルキル基」としては、炭素数 1～4 個の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数 7～15 個のアラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル等) がそれぞれ挙げられる。

【0016】

R_5 で示される「アシル基」としては、低級 (C_{1-6}) アルカノイル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど)、低級 (C_{3-7}) アルケノイル基 (例、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなど)、 C_{4-7} シクロアルカンカルボニル基 (例、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基など)、低級 (C_{1-4}) アルカンスルホニル基 (例、メシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど)、 C_{7-14} アロイル基 (例、ベンゾイル、p-トルオイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{6-10} アリール低級 (C_{2-4}) アルカノイル基 (例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、ヒドロアトロポイル、フェニルブチリルなど)、 C_{6-10} アリール低級 (C_{3-5}) アルケノイル基 (例、シンナモイル、アトロポイルなど)、 C_{6-10} アレーンスルホニル基 (例、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル基など) などが挙げられる。

さらに、 X としては、二重結合を含んでいる炭素鎖または $-L-CH(OH)-$

(L は結合手または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖を示す) でもよい。

該「二重結合を含んでいる炭素鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が 1～7 個、さらに好ましくは 1～4 個であるものが挙げられ、側鎖を有していてもよい。該炭素鎖における二重結合は、直鎖部分あるいは分枝鎖部分のいずれか一方または両方に含まれるものであるが、好ましくは直鎖部分に含まれるものが挙げられる。また、該炭素鎖に含まれる二重結合の数は可能な限り特に

限定されないが、1～2個が好ましい。

【0017】

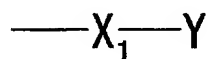
該二重結合を含んでいる炭素鎖としては、例えば、メチン、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジエニレン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンなどが挙げられるが、好ましくは、メチン、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレンが挙げられる。ここで、該炭素鎖が3価である場合、該炭素鎖は、環J'の環上の置換可能な炭素原子と二重結合で結ばれている。

Lで示される「直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖」としては、例えば、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6個のアルキレン鎖が挙げられ、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレンなどの炭素数1～3個のものが挙げられる。

【0018】

上記した中でも、X'としては、式 (b)

【化26】



〔式中、X₁は結合手または2価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を示す〕で表される基が好ましい。

式 (b) 中、X₁で示される2価の原子鎖としては、前記Xで定義された2価の原子鎖と同様なものが挙げられる。

式 (a) および (b) 中、X または X_1 で示される「2 価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が 1 ～ 7 個（より好ましくは 1 ～ 4 個）である直鎖状あるいは分枝鎖状のアルキレン鎖が挙げられる。該アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなどの 2 価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレンなどの炭素数 1 ～ 4 個のものが挙げられる。

式 (a) および (b) において、Y で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、炭素数 2 ～ 7 の低級アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなど）、 C_{7-14} アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル）、 C_{8-12} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。なかでもカルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが好ましい。

【0019】

Y で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等）、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられ、これらの置換基は同一又は異なって 1 個又は 2 個置換されていてもよい。該置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルにおける置換基としては、低級 (C_{1-5}) アルキル（例、メチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、ヘテロ原子を1~4個含む5~6員芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなど)、アミノ基、水酸基、フェニル基などが挙げられ、これらの置換基は、同一または異なって1~3個置換していてもよい。該置換されていてもよいアリアル基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C₁~4)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。また、該置換されていてもよいカルバモイル基において、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

【0020】

Yで示される「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えば低級(C₁~4)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₃~6シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよいC₆~10アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇~11アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリアル基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C₁~4)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。

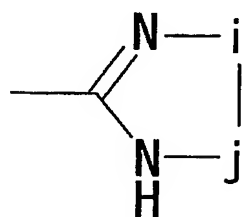
Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としてはモノ置換及びジ置換アミノ基を含み、これらの置換基としては、例えば低級(C₁~4)アルキル(

例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₃-6シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよいC₆-10アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇-11アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C₁-4)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられこれらの置換基を1~4個好ましくは1~2個有していてもよい。また、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

【0021】

Yで示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基」の複素環残基としては、N、S、Oのうちの少なくとも1個を含む5~7員(好ましくは5員)の単環状の複素環残基(好ましくは、含窒素複素環残基)が挙げられ、これらが脱離してプロトン形成しうる水素原子を有しているのがよい。例えば、テトラゾール-5-イルまたは式

【化27】



〔式中、iは-O-または-S-を、jは>C=O、>C=Sまたは>S(O)₂を示す〕で表される基(なかでも、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-

チアジアゾール-3-イルが好ましい) などが挙げられる。

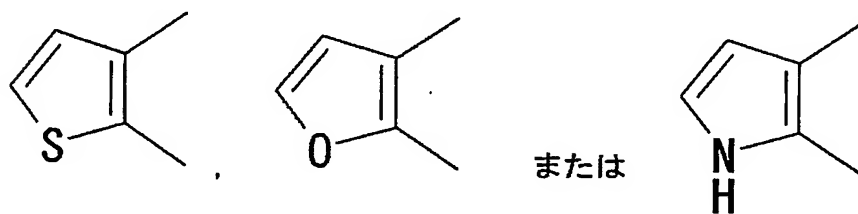
上記複素環残基は、置換されていてもよい低級アルキル基 (好ましくは C_1-4 アルキル) またはアシル基などで保護されていてもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基としては、 C_1-3 アルキル, ニトロ, C_1-3 アルコキシで置換されていてもよいフェニル又は C_1-3 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル (メチル, トリフェニルメチル, メトキシメチル, エトキシメチル, *p*-メトキシベンジル, *p*-ニトロベンジルなど) などが挙げられる。該アシル基としては、低級 (C_2-5) アルカノイル, ベンゾイルなどが挙げられる。

上記した中でも、 X' としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されているアルキル基、脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基で置換されているアルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されているアルキル基が好ましい。

【0022】

式 (I) において、環 A で示される複素環としては、 R_1 で表わされる炭化水素基の置換基に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでも

【化28】



で表されるものが好ましい。

環 A で示される「置換されていてもよいベンゼン環」および「置換されていてもよい複素環」の置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数 1~4 個の置換されていてもよい低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチル等)、炭素数 1~4 個の置換されていてもよい低級アルコキシ基 (例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環 A はこれらの置換基を 1~3 個、好ましくは 1~2 個有していてもよい。ま

た、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Aとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

式 (Ia) において、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基（例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Bはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Bとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

【0023】

式 (I) において、環J'で示される「環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環」における複素環としては、例えば、O, S(O)_q (qは0, 1または2を示す) およびNのうちの少なくとも1個を含む7または8員の飽和もしくは不飽和の複素環が挙げられる。ただし、該複素環の環を構成する原子（環構成原子）におけるヘテロ原子は3個以下である。

また、環J'は、R₁, R₂, R₃, X'で示される基以外に、さらに置換基を置換可能な位置に、1～2個有していてもよい。該置換基としては、該置換基が環J'上の窒素原子に結合する場合、アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等のC₁₋₆アルキルなど）、アシル基（例、ホ

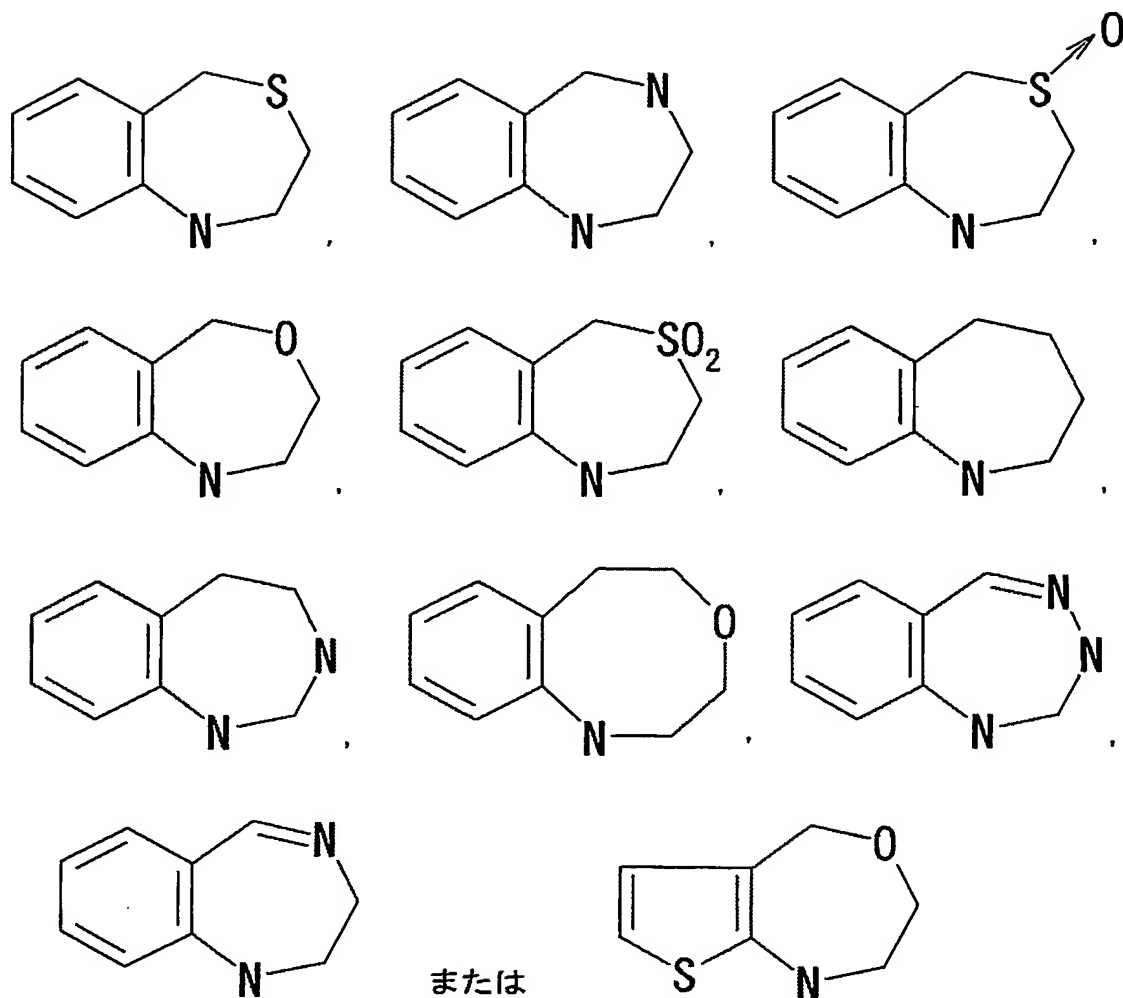
ルミル, アセチル, プロピオニル, ブチロイル等のC₁ - 4 アシル基) などが挙げられる。該アルキル基またはアシル基は、さらにハロゲン原子 (例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素) で 1 ~ 5 個置換されていてもよい。また、該置換基が環 J' 上の炭素原子に結合する場合、該置換基としては、オキソ, チオキソ, 置換されていてもよい水酸基, 置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。該置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよいアミノ基としては、前記 Y で定義された「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

環 J' としては、R₁, R₂, R₃, X' で示される基以外に、置換可能な位置に、オキソまたはチオキソが置換しているものが好ましい。

【0024】

環 A と環 J' とからなる縮合環としては、例えば

【化29】



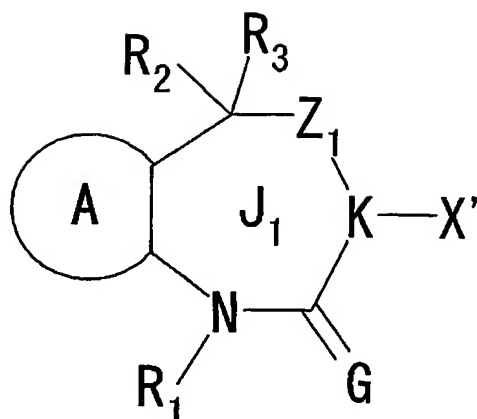
または

などが挙げられる。

【0025】

式 (I) としては、式 (I')

【化30】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X' 、環Aは前記と同意義を示す。環 J_1 は7員の複素環を、 Z_1 は $-N(R_7)-$ (R_7 は水素原子、アルキル基またはアシル基を示す)、 $-S(O)_q-$ (q は0、1または2を示す)、 $-CH_2-$ または $-O-$ を、 K はCまたはNを、 G はOまたはSを示す。〕で表わされるものが好ましい。

【0026】

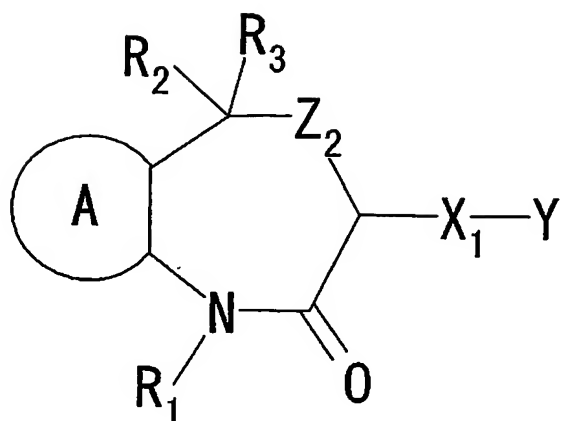
上記式(I')中、 R_7 で示されるアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで1～5個置換されていてもよい。

R_7 で示されるアシル基としては、 C_{1-4} アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイルなど)が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで1～5個置換されていてもよい。

式(I')中、 Z_1 としては、 $S(O)_q$ (q は0、1または2を示す)、Oが好ましい。また K としてはCが、 G としてはOが好ましい。

式(I')としては、さらに好ましくは、式(I'')

【化 3 1】

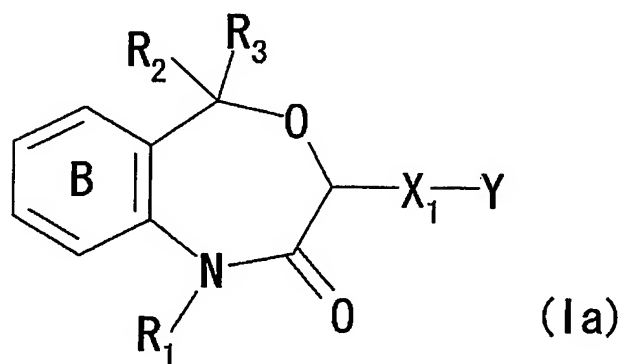


〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 Y 、環Aは前記と同意義を示す。 Z_2 はS(O) $_q$ (q は0、1または2を示す) またはOを示す〕で表わされるものが好ましい。

【0027】

式 (I) で表わされる化合物としては、前記式 (Ia)

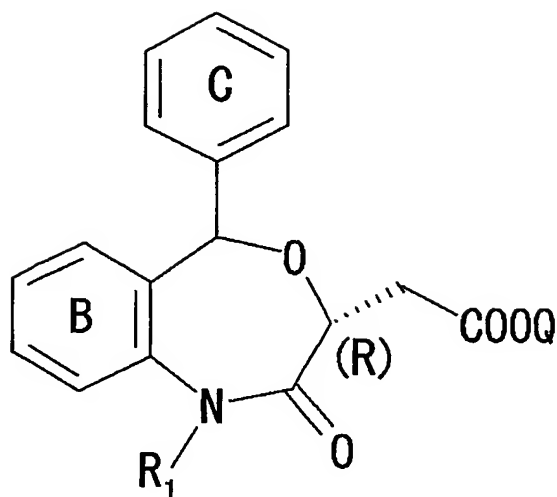
【化 3 2】



で表される化合物が好ましい。

式 (Ia) としては、式 (Ia')

【化 3 3】



〔式中、 R_1 、環Bは前記と同意義を示す。Qは水素または金属イオンを、環Cは置換されていてもよいフェニル基を示す〕で表されるものであってもよい。式中、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いているトランスを示し、(R)はR-配置を示す。

上記式 (Ia') において、Qで示される金属イオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンなどが挙げられるが、なかでもナトリウムイオン、カリウムイオンが好ましい。

環Cで示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、前記 R_2 および R_3 で定義された「置換されていてもよい炭化水素基」の例として述べた「置換されていてもよいアリール基」の置換基としてあげたものと同様なものが挙げられる。

【0028】

式 (I) で表わされる化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。とりわけナトリウム塩が好ましい。

【0029】

式 (I) で表わされる化合物を以下に具体的に例示すると、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

【0030】

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサ

ゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

【0031】

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

【0032】

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

【0033】

(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

【0034】

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

【0035】

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (4 - エトキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - 酢酸、

【0036】

(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - 酢酸、

N - [[(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン - 3 - イル] - アセチル] グリシン、

(3 R, 5 S) - 7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ジメチルアミノカルボニルメチル - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾチアゼピン、

7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - [1] - ベンゾアゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (2-クロロフェニル) - 1-ネオペンチル
- 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-チオキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン
- 3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (2-クロロフェニル) - 1-ネオペンチル
- 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ [2, 3-e]
オキサゼピン-3-酢酸、

【0037】

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (2-メトキシフェニル) - 1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ [2, 3-e]
] オキサゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-1-イソブチル-5- (2-メトキシフェニル)
- 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ [2, 3-e]
オキサゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)
- 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベ
ンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)
- 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベ
ンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)
- 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベン
ゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)
- 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベン
ゾチアゼピン-3-酢酸、

【0038】

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (3-エトキシ-2-メトキシフェニル) -
1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベン
ゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-メトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

【0039】

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) -

1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、及びこれら塩などが挙げられる。

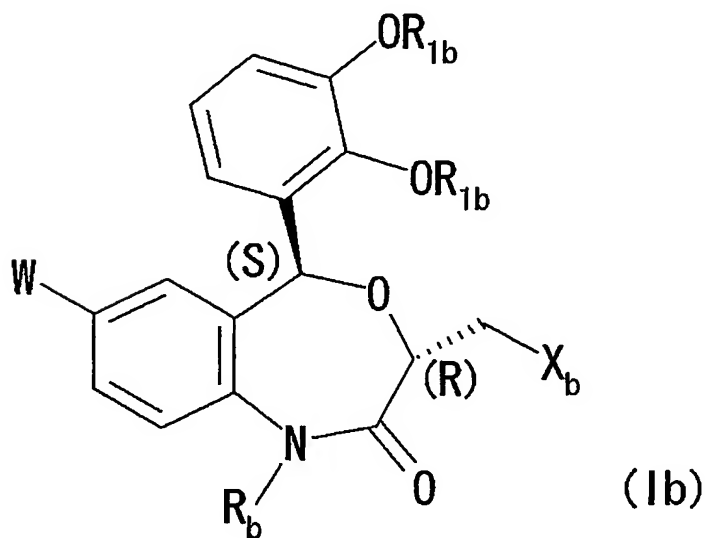
【0040】

上記一般式 (I) で表される化合物及びその塩〔以下、塩も含めて単に化合物 (I) と称することがある。〕は、例えば、EPA 567026号、WO 95/21834 (特願平6-15531号)、EPA 645377 (特願平6-229159号)、EPA 645378 (特願平6-229160号) などで開示され、これらの公報の開示にしたがって製造することができる。

【0041】

式 (I) で表わされる化合物としては、前記式 (Ib)

【化34】



で表される化合物が好ましい。

式 (Ib) で表わされる化合物としては、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプ

ロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁ - 6アルキルである化合物；

R_bが水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、t-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい分枝状のC₃ - 6アルキルである化合物；

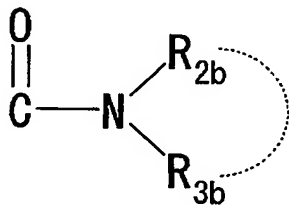
R_bが2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル又は3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルである化合物；

R_{1b}がメチルである化合物；

Wが塩素原子である化合物；

X_bが式

【化35】



〔式中、R_{2b}及びR_{3b}はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいはR_{2b}及びR_{3b}は隣接する窒素原子と一緒になって窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成する〕で表される基である化合物；

X_bで表される基において、

R_{2b}が水素原子又はC₁ - 7アルキル基を示し、

R_{3b}が

(1) (a) C₁ - 7アルキル、(b) C₃ - 7シクロアルキル、(c) C₂ - 6アルケニル、(d) C₆ - 10アリール及び(e) C₆ - 10アリール-C₁ - 4ア

ルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで (a) C_1-7 アルキル、(b) C_3-7 シクロアルキル及び (c) C_2-6 アルケニルはそれぞれ

(i) C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C_1-6 アルキル又は C_2-7 アルカノイルオキシ- C_1-6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_1-3 アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_1-3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及び C_1-3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) C_1-3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン又はフタルイミドから導かれる C_1-3 アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及び

(xi) ピリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族 5~6 員複素環基

より選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよく、

(d) C_6-10 アリール及び (e) C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルはそれぞれ

(i) C_1-4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C_1-6 アルキル又は C_2-7 アルカノイルオキシ- C_1-6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_1-4 アルキルスルホニル、 C_6-10 アリールスルホニル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルスルホニル基、

(v) C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(vi) C_1-4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_1-6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_1-4 アルキルスルホニル、 C_6-10 アリールスルホニル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルスルホニル基、 C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_1-3 アルキル基及び

(vii) ハロゲン

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]、

(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、又は

(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよい C_2-7 アルカノイル基、及び (ii) C_1-3 アルキル、 C_1-3 アルコキシ及びハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい C_6-10 アリールスルホニル基、 C_1-4 アルキルスルホニル基又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルスルホニル基

から選ばれるアシル基を示すか、

又は R_{2b} 及び R_{3b} は隣接の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリン又はチオモルホリンより導かれる5員又は6員環〔ここで、5員又は6員環

は

(A) C₁ - 3 アルキル又はC₂ - 7 アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、

(B) C₁ - 6 アルキル又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(C) C₁ - 6 アルキル又はC₂ - 7 アルカノイルオキシ-C₁ - 6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) C₁ - 6 アルキル又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(F) C₁ - 6 アルキル又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁ - 6 アルキル又はC₂ - 7 アルカノイルオキシ-C₁ - 6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁ - 6 アルキル又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、C₁ - 3 アルキル又はC₂ - 7 アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、C₁ - 3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、及び水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及びC₁ - 3 アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル、C₁ - 3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基又はテトラゾリルで置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル及びC₂ - 5 アルケニル、

(G) C₁ - 3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、又は4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、

(I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ基、

(L) テトラゾリル又は2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾ

リル基、

(M) C₆ - 10 アリールスルホニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル又は C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基、

(N) C₁ - 3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、及び

(O) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C₁ - 3 アルキルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

より選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい] を形成する化合物；
X_b で表される基において、

R_{2b} 及び R_{3b} は隣接するカルバモイル基の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン又は 2,6-ジオキソピペラジンより導かれる 5 員又は 6 員環を形成し、その 5 員又は 6 員環はそれぞれ

(i) C₁ - 6 アルキル又は C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C₁ - 6 アルキル又は C₂ - 7 アルカノイル - C₁ - 6 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C₁ - 6 アルキル又は C₆ - 10 アリール - C₁ - 4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C₁ - 3 でアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C₁ - 3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C₁ - 3 アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) C₁ - 3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、及び

(x) テトラゾリル基

から選ばれる 1～2 個の置換基を有していてもよい C₁－6 アルキル基で置換されていてもよい環である化合物；

X_b で表される基において、

R_{2b} が水素原子又は C₁－7 アルキル、R_{3b} が C₁－4 アルキルスルホニルである化合物；

X_b で表される複素環基がテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は 2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリルである化合物；

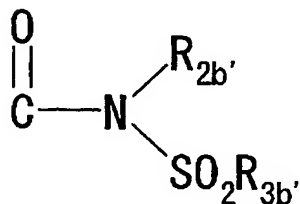
R_{1b} がメチル、

W が塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び 2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる 1 個ないし 3 個の置換基で置換された分枝状の C₃－6 アルキル、

X_b が式

【化 36】



〔式中、R_{2b'} は水素原子又は C₁－7 アルキルを示し、R_{3b'} は C₁－4 アルキルを示す。〕で表される基である化合物；

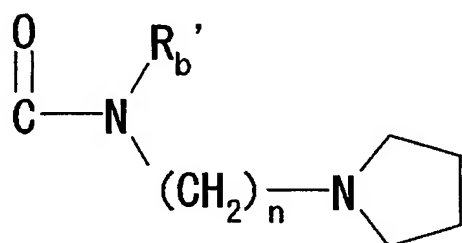
R_{1b} がメチル、

W が塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式

【化37】



〔式中、 R_b' は水素原子又は C_{1-7} アルキルを示し、 n は1ないし5の整数を示す。〕で表される基である化合物；

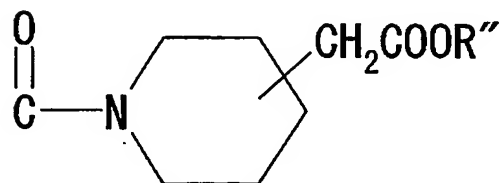
R_{1b} がメチル、

W が塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式

【化38】



〔式中、 R'' は水素原子又は C_{1-4} アルキルを示す〕で表される基である化合物；

R_{1b} がメチル、

W が塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b がテトラゾリルである化合物；

R_b が1個又は2個の水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、

X_b が

(1) (a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキル、(c) C_{2-6} アルケニル、(d) C_{6-10} アリール及び(e) C_{7-14} アリールアルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで(a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキル、(c) C_{2-6} アルケニルはそれぞれ

(i) C_{1-6} アルキル又は C_{7-10} アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキル又は C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及び C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、及び

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンか

ら導かれる C_{1-3} アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及び

(xi) ピリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族 5～6 員複素環基

より選ばれる 1 ないし 4 個の置換を有していてもよく、

(d) C_{6-10} アリール及び (e) C_{7-14} アリールアルキルはそれぞれ

(i) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキル又は C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、リン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキル又は C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基又は

(vi) ハロゲン原子

より選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい] で置換されていてもよいカルバモイル基、

(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は 2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、

(3) (i) 1 又は 2 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{2-7} アルカノイル基、及び (ii) C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ及びハロゲンから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニル

基、C₁ - 4 アルキルスルホニル基又は C₇ - 14 アリールアルキルスルホニル基から選ばれるアシル基で置換されていてもよいカルバモイル、

又は

(4) ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリン及びチオモルホリンより導かれる環状アミノカルボニル基

[ここで環状アミノカルボニル基は

(A) 水酸基、

(B) C₁ - 4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(C) リン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) C₁ - 6 アルキル又は C₇ - 10 アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(F) 上記 (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) で置換されていてもよい C₁ - 3 アルキル又は C₂ - 5 アルケニル、

(G) C₁ - 3 アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、

(I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ、

(L) C₁ - 3 アルコキシ、

(M) テトラゾリル又は2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリルから導かれる複素環基及び

(N) C₆ - 10 アリールスルホニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル又は C₇ - 14 アリールアルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい] である化合物；

R_b が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基である化合物；などが好ま

しい。

前記式中、 R_b で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等 C_1-6 アルキルが挙げられる。なかでも、 C_3-6 アルキル基が好ましく、 C_4-5 アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状 C_4-5 アルキル基が好ましい。

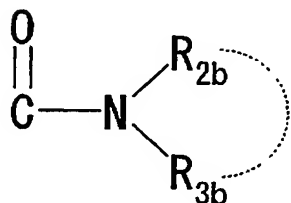
R_b で示される低級アルキルの置換基としては例えば炭素数 C_2-20 アルカノイル又は C_1-7 アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては例えば水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。

このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

さらに、 R_b で示される置換されていてもよい低級アルキルとしては例えば、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

X_b で示される置換されていてもよいカルバモイル基は式

【化39】



で表される基のようなものが挙げられる。

【0042】

R_{2b} 及び R_{3b} で示される「置換されていてもよい炭化水素」としては置換されていてもよい C_1-7 の直鎖又は分枝状のアルキル基（例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル、 n -ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル等）が挙げられる。

ル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル)、置換されていてもよいC₃₋₇のシクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル等)、置換されていてもよいC₂₋₆の直鎖又は分枝状のアルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基)及び置換されていてもよいC₇₋₁₄アリールアルキル基(例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル)等が挙げられる。

【0043】

該「置換されていてもよいC₁₋₇の直鎖又は分枝状のアルキル基、置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、C₂₋₆の直鎖又は分枝状のアルケニル基」の置換基としては、C₁₋₆のアルキル基又はC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシ基、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)又はアセチルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のようなC₂₋₇アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、C₁₋₆のアルキル基又はC₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、C₁₋₃のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個

の置換基〔例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、 C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）で置換されていてもよいアミノ基〕で置換されていてもよいフェニル基、 C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから導かれる C_{1-3} アルキル、ベンジル、フェニル等で置換されていてもよく、さらに酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5～6員環状アミノ基）及び、N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1～4個含む芳香族5～6員複素環（例えば、ピリジン、イミダゾール、インドール、テトラゾール等）が挙げられる。

【0044】

さらに X_b で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイル基を形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基としての C_{6-10} アリール基及び C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基の置換基としては、 C_{1-4} のアルキル基（メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル基等）でエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）又はピバロイルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基でモノ又はジー置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} のアルキル基又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基及び C_{1-4} のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} のアルキル基又はピバロイルオキシ

メチル基などのC₂—7アルカノイルオキシ—C₁—6アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基, スルホン酸基及びC₁—6アルキル, C₆—10アリール—C₁—4アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよいC₁—3のアルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル), ハロゲン(フッ素, 塩素)等が挙げられる。

該「炭化水素基」は置換可能な位置に置換基を1ないし5個有していてもよい。

【0045】

R_{2b}及びR_{3b}で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、オキソ基, チオキソ基等の置換基を1~2個(好ましくは1個)有していてもよく、かつ脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基が好ましい。かかる複素環基は、S、O、Nから選ばれるヘテロ原子を1~4個、好ましくは2~3個含む5~6員複素環基が好ましい。具体的にはテトラゾリル, 4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル, 4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル, 3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル, 4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル, 4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル, 2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル及び2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル等が挙げられる。とりわけテトラゾリル基が好ましい。

【0046】

R_{2b}及びR_{3b}で示される「アシル基」としては、カルボン酸から誘導されるカルボン酸アシル基(例えば、アセチル, プロピオニル, ブチリル, ベンゾイル等C₂—7カルボン酸アシル基)及び置換基を有していてもよいC₆—10アリールスルホニル基, C₁—4アルキルスルホニル基及びC₆—10アリール—C₁—4アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル, エチルスルホニル, フェニルスルホニル, ナフチルスルホニル, フェニルメチルスルホニル, フェニルエチルスルホニル, ナフチルメチルスルホニル, ナフチルエチルスルホニル

等)が挙げられる。アリール、アルキル及びアリールアルキルスルホニル基の置換基としては、 C_1-C_3 のアルキル(例メチル, エチル, プロピル等), C_1-3 のアルコキシ(例メトキシ, エトキシ, プロボキシ等), ハロゲン(塩素, フッ素, 臭素)等が挙げられ、これらが1~4個好ましくは1~2個置換可能な位置に置換してよい。

上記、カルボン酸アシル基は、ハロゲン(塩素、フッ素、臭素)を1~2個置換基として有していてもよい。

【0047】

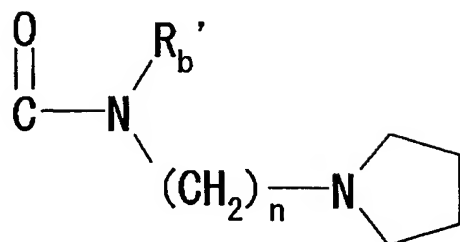
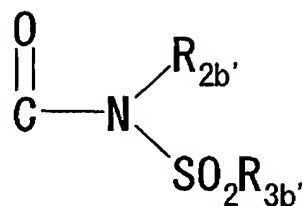
R_{2b} 及び R_{3b} は隣接のカルバモイルの窒素原子と一緒に形成する、 C_1-3 アルキル又は C_2-7 アルカノイルなどで置換されていてもよい環状アミノ基としては、例えば、ピペラジン, ピペリジン, ピロリジン, ピペラジン-2-オン, ピペラジン-2,6-ジオン, モルホリン, チオモルホリンのような環状アミンであって、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個環構成原子として含んでいてもよい5又は6員環状アミンから導かれる基が挙げられる。これらの環状アミノ基は、1~4個、好ましくは1~2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、 C_1-3 アルキル又は C_2-7 アルカノイルで置換されていてもよい水酸基, C_1-4 のアルキル基(メチル, エチル, プロピル, tert-ブチル基等)又は C_7-10 アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基, C_1-6 アルキル又は C_2-7 アルカノイルオキシ- C_1-6 アルキル基(アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基)でモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基, スルホン酸基及び C_1-6 のアルキル基又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, tert-ブチル, ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、「 C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基, C_1-6 アルキル又は C_2-7 アルカノイルオキシ- C_1-6 アルキル基(アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基など)でモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_1-6 アルキル又は C_6-10 アリール- C_1-4 アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基

、C₁－3 アルキル又はC₂－7 アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、C₁－3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、1 ないし 5 個の置換基（例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル、C₁－3 アルキルで置換されていてもよいアミノ基など）で置換されていてもよいフェニル、C₁－3 アルキルでモノ又はジ－置換されていてもよいアミノ基又は「テトラゾリル」で置換されていてもよいC₁－6 アルキル及びC₂－5 アルケニル、C₁－3 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノ－又はジ－置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4－メチルピペラジン、4－ベンジルピペラジン、4－フェニルピペラジン等の、C₁－C₃ アルキル、ベンジル、フェニルで置換されていてもよく、さらに窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい5－又は6－員環状アミンから導かれる基）、シアノ基、カルバモイル基、オキソ基、C₁－3 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、エチレンジオキシ等）、上記したのと同様な脱プロトン化しうる水素原子を有するオキソ基又はチオキソ基で置換されていてもよい複素環基（例えば、テトラゾリル、2,5－ジヒドロ－5－オキソ－1,2,4－オキサジアゾリル等）、Xで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイルを形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基として挙げたC₆－10 アリールスルホニル、C₆－10 アリール－C₁－4 アルキルスルホニル及びC₁－4 アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert－ブチルスルホニル、フェニル、スルホニル、ベンジルスルホニル等）、C₁－3 アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基又は1 ないし 5 個の置換基（例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及びC₁－3 アルキルで置換されていてもよいアミノ基など）で置換されていてもよいフェニルで置換されたカルバモイル基等が挙げられる。

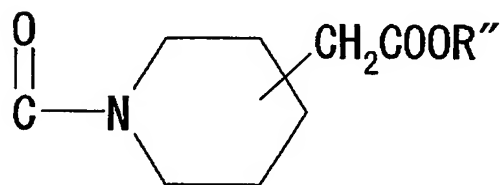
【0048】

X_bで表される置換されていてもよいカルバモイル基の例としては例えば

【化40】



【化41】



等が挙げられる。

$\text{R}_{2b'}$ 及び $\text{R}_{b'}$ としては水素原子及び C_{1-7} アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

R_{2b} , $\text{R}_{2b'}$ 及び $\text{R}_{b'}$ で表される C_{1-7} アルキルとしては前記の「炭化水素基」の C_{1-7} アルキルと同様のものが挙げられる。

R'' としては水素原子及び C_{1-4} アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

$\text{R}_{3b'}$ 及び R'' で表される C_{1-4} アルキルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

【0049】

X_b で示される脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基としてはプレnstetド酸的活性プロトンを有する含窒素（好ましくは1～4個の窒素原子を含む）5～6員複素環が好ましく、窒素原子、硫黄原子、酸素原子を1～4個好ましくは2～3個含んでいるのがよい。これらの置換基とし

ては、オキソ基、チオキソ基等があげられ、これらの置換基を1～2個、特に1個有していてもよい。Xで示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等のXで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」として例示したものなどが挙げられる。

R_{1b}で示される「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁-C₆アルキル基が挙げられる。とりわけC₁-C₃のアルキル基が好ましい。R_{1b}としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

Wで示される「ハロゲン原子」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

【0050】

式(Ib)で表される化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。

また、式(Ib)で表される化合物の水和物および非水和物も本発明に包含されるものである。

式(Ib)で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。

【0051】

式(Ib)で表される化合物またはその塩としては具体的には以下のものが好ましい。

N-メタンスルホニル- [(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N-メタンスルホニル- [(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] - [(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] - [(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

【0052】

N-メタンスルホニル- [(3R, 5S) - 1- [3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N-メタンスルホニル- [(3R, 5S) - 1- (3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N- [[(3R, 5S) - 1- (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N- [[(3R, 5S) -1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N- [[(3R, 5S) -1- (2, 2-ジメチルプロピル) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N- [[(3R, 5S) -1- (3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N- [[(3R, 5S) -1- (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

N- [[(3R, 5S) -1- (3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

【0053】

(3R, 5S) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3- [1H (又は3H) -テトラゾール-5-イル] メチル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、

(3R, 5S) -7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-3- [1H (又は3H) -テトラゾール-5-イル] メチル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、

(3R, 5S) -1- (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル-7-クロ

ロー5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、

(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(又は3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド
; など

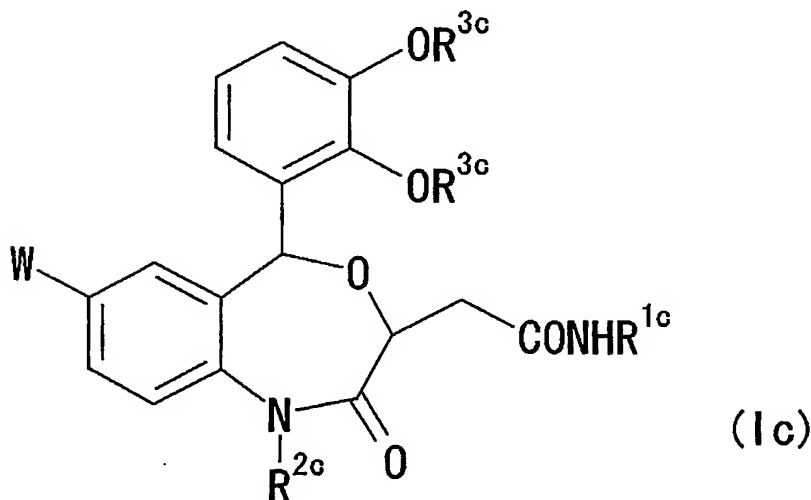
【0054】

式(Ib)で表される化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)、WO9710224号などの公報の開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

【0055】

式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ic)

【化42】



で表される化合物が好ましい。

式 (Ic) で表わされる化合物としては、

R¹C が 3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよい C₃-6 直鎖アルキルスルホニル基、(カルボキシ-C₅-7 シクロアルキル)-C₁-3 アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆-10 アリール基、(カルボキシ-C₂-3 アルキル)-C₆-10 アリール基または (カルボキシ-C₁-3 アルキル)-C₇-14 アラルキル基である化合物；

R¹C が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₁-4 アルキル)-C₆-10 アリール基である化合物；

R¹C が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₂-3 アルキル)-C₆-10 アリール基である化合物；

R¹C が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₂-3 アルキル)-フェニル基である化合物；

R¹C が置換基を有していてもよい (カルボキシフリル)-アルキル基である化合物；

R²C がアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する C₃-6 アルキル基である化合物；

R²C が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₃-6 アルキル基である化合物；

R²C が 2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピルまたは 3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルである化合物；

R³C がメチル基である化合物；

W が塩素原子である化合物；

3 位が R-配位で 5 位が S-配位である化合物；などが好ましい。

【0056】

前記式中、R¹C は置換基を有していてもよい 1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₃-6 直鎖アルキル基、置換基を有してい

てもよいC₃－6直鎖アルキルースルホニル基、置換基を有していてもよい（カルボキシ－C₅－7シクロアルキル）－C₁－3アルキル基、または式－X¹c－X²c－Ar－X³c－X⁴c－COOH（式中、X¹cおよびX⁴cはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁－4アルキレン基を示し、X²cおよびX³cはそれぞれ結合手、－O－または－S－を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、X¹cが結合手のとき、X²cは結合手を示し、X⁴cが結合手のとき、X³cは結合手を示す）で表される基を示す。

R¹cで示される置換基を有していてもよいカルボキシ－C₃－6直鎖アルキル基におけるC₃－6直鎖アルキル基としては、n－プロピル、n－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n－プロピル、n－ブチルが好ましく、n－プロピルがより好ましい。

R¹cで示される置換基を有していてもよいC₃－6直鎖アルキルースルホニル基におけるC₃－6直鎖アルキル基としては、n－プロピル、n－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n－プロピル、n－ブチルが好ましく、n－プロピルがより好ましい。

R¹cで示される置換基を有していてもよい（カルボキシ－C₅－7シクロアルキル）－C₁－3アルキル基におけるC₅－7シクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。これらのうち、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましく、シクロヘキシルがより好ましい。

R¹cで示される置換基を有していてもよい（カルボキシ－C₅－7シクロアルキル）－C₁－3アルキル基におけるC₁－3アルキル基としては、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピルが挙げられる。これらのうち、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

R¹cとしての式－X¹c－X²c－Ar－X³c－X⁴c－COOHで表される基において、X¹cおよびX⁴cで示される「置換基を有していてもよいC₁－4アルキレン基」における「C₁－4アルキレン基」としては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられ、C₁－3アルキレン基が好ましく、なかでも、直鎖状のものが好ましく用いられる。

A_rで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」としては、例えば、2価の芳香族炭化水素基、2価の芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、2価の芳香族炭化水素基としては、例えば、C₆—10アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられ、2価の芳香族炭化水素基としては、フェニレンが好ましく用いられる。

2価の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。

ここで、芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジルなど）、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジ

ニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環）等が挙げられる。

【0057】

X^{1c}およびX^{4c}で示される「置換基を有していてもよいC₁-4アルキレン基」における「C₁-4アルキレン基」；ならびにA_rで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、(i) C₁-6のアルキル基又はC₆-10アリール-C₁-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等）でエステル化されていてもよいカルボキシ基、(ii) C₁-6アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）又はアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のようなC₂-7アルカノイルオキシ-C₁-6アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C₁-6のアルキル基又はC₆-10アリール-C₁-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C₁-3のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフィド基、(vi) カルバモイル基、(vii) 1ないし5個の置換基〔例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、C₁-3のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）で置換されていてもよいアミノ基〕で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基、(viii) C₁-3のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノ又は

ジ-置換されていてもよいアミノ基, (i x) C₁-3 アルキル (例、メチル、エチル等)、ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基 (例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基), (x) N, O, Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5-6員芳香族複素環基 (例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等), (x i) ハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など), (x i i) C₁-4 アルコキシ基、C₁-4 アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁-4 アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、C₁-4 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等) またはC₁-4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(x i i i) C₅-7 シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(x i v) C₁-7 アルカノイルオキシ (例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等) が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、C₃-6 アルキレン、C₃-6 アルキレンオキシ、C₃-6 アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して、C₄ アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフタレン基を形成することとなる。

R^{1c}としての式 -X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOHで表される基の具体例としては、置換基を有していてもよい (カルボキシーヘテロアリール)-C₁-4 アルキル基 [好ましくは、置換基を有していてもよい (カル

ボキシフリル) -C₁₋₄アルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆₋₁₀アリール)-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよいカルボキシヘテロアリール基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-C₆₋₁₀アリール基[好ましくは、(カルボキシ-C₂₋₃アルキル)-C₆₋₁₀アリール基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-C₇₋₁₄アラルキル基[好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₃アルキル)-C₇₋₁₄アラルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ)-C₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ)-C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキル)-C₆₋₁₀アリールオキシ-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆₋₁₀アリールオキシ)-C₁₋₄アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄アルキルチオ)-ヘテロアリール基などが挙げられる。

ここで、ヘテロアリールとしては、前記した「芳香族複素環基」と同様なものが挙げられ、該ヘテロアリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。また、C₆₋₁₀アリールとしては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましく用いられ、該C₆₋₁₀アリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-C₁₋₄アルキル基におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル等のC₁₋₄の直鎖または分枝状のアルキル基等が挙げられる。これらのうち、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル等のC₁₋₄アルキル基が好ましく、メチル、エチル、n-プロピルがより好ましい。該カルボキシフリル基としては、例えば3-カルボキシ-

2-フリル、4-カルボキシ-2-フリル、2-カルボキシ-3-フリル、2-カルボキシ-5-フリル等が挙げられる。これらのうち、3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリルが好ましく、3-カルボキシ-2-フリルがより好ましい。

R^{1c}で示される置換基を有していてもよい（カルボキシ-C₂₋₃アルキル）-C₆₋₁₀アリール基におけるC₂₋₃アルキルとしては、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられ、エチル、n-プロピルが好ましい。C₆₋₁₀アリール基としては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましい。

R^{1c}で示される置換基を有していてもよい（カルボキシ-C₁₋₃アルキル）-C₇₋₁₄アラルキル基における、C₁₋₃アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられ、メチル、エチルが好ましく、エチルが特に好ましい。C₇₋₁₄アラルキル基（C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル基）としては、フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、（1-ナフチル）メチル、（2-ナフチル）メチル、1-（1-ナフチル）エチル、1-（2-ナフチル）エチル、3-（1-ナフチル）プロピル、3-（1-ナフチル）プロピル、4-（1-ナフチル）ブチル、4-（2-ナフチル）ブチルが挙げられ、フェニルメチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、（1-ナフチル）メチル、（2-ナフチル）メチル、（1-ナフチル）エチル、（2-ナフチル）エチルが好ましく、フェニルメチル、2-フェニルエチルが特に好ましい。

R^{1c}で示される各基で置換基を有する場合の置換基としては、A_rで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、R^{1c}で示される各基において、カルボキシル部分は無置換であることが好ましいが、カルボキシル以外の任意の部分には、置換可能位置に置換可能な置換基を有していてもよい。

R¹cとしては、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよいC₃-6直鎖アルキルスルホニル基、(カルボキシ-C₅-7シクロアルキル)-C₁-3アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ-C₆-10アリール基、(カルボキシ-C₁-4アルキル)-C₆-10アリール基[好ましくは、(カルボキシ-C₂-3アルキル)-C₆-10アリール基]、(カルボキシ-C₁-3アルキル)-C₇-14アラルキル基などが好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁-4アルキル)-C₆-10アリール基が好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-3アルキル)-C₆-10アリール基がさらに好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₂-3アルキル)-フェニル基が好ましい。

【0058】

R²cで示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃-6アルキル基におけるC₃-6アルキル基としては例えば、n-プロピル、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。これらのうち、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、n-ブチル、イソブチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソヘキシルが好ましく、2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

R²cで示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよいC₃-6アルキル基におけるアルカノイルオキシ基としては例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ラウリルオキシ、パルミトイルオキシ、ステアロイルオキシ等のC₁-20アルカノイルオキシ基(好ましくは、C₁-7アルカノイルオキシ基など)などが挙げられる。これらのうち、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシが好ましく、アセトキシが特に好ましい。アルカノイルオキシ基または水酸基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

R²cで示されるアルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい C₃ - 6 アルキル基の好ましい例としては、2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル, 3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらのうち、2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

また、R²cとしては、アルカノイルオキシ基および／または水酸基を有する C₃ - 6 アルキル基が好ましい。

【0059】

R³cで示される低級アルキル基としては、メチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, tert-ブチル, ペンチル, ヘキシル等の C₁ - 6 アルキル基が挙げられる。とりわけ C₁ - 3 のアルキル基が好ましい。R³cとしてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

Wで示されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

【0060】

式 (Ic) で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式 (Ic) で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成していてもよい。

本発明の式 (Ic) で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、ブ

ロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

【0061】

式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。またラセミ体または光学活性体であってもよい。光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体より分離することができる。

【0062】

本発明の式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩としては具体的には以下のものなどが好ましい。

N-プロパンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、もしくはその塩

(2R)-2-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]プロピオン酸、もしくはその塩

3-[[3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

4-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]ブタン酸、もしくはその塩

トランス-4-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

トランス-4-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-フルオロフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-メチルフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕-4-メチルフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノメチル〕フェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノメチル〕フェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-〔3-〔〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3

-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-メトキシフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩

2-[2-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ] エチル] フラン-3-カルボン酸、もしくはその塩

3-[3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-フルオロフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩

4-[3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-メトキシフェニル] ブタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-メトキシフェニル] ペンタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ] -4-フルオロフェニル] ペンタン酸、もしくはその塩などが挙げられる。

【0063】

上記式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩は、例えば、EPA56702

6号、WO95/21834（特願平6-15531号に基づく国際出願）、EPA645377（特願平6-229159号に基づく出願）、EPA645378（特願平6-229160号に基づく出願）などの公報、WO01/98282（特願2000-190253号に基づく国際出願）などに開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

本発明の式（I）で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

【0064】

本発明における「骨格筋保護」とは、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷（挫傷、骨格筋出血、感電）、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などが原因となって骨格筋が壊死または融解する症状に対して治療あるいは予防効果を示すことをいい、より具体的には、これらに起因する細胞障害から骨格筋を保護する作用をいう。また、他の薬剤（例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、シクロスポリン、フィブラート系薬剤など）が有する細胞毒性による筋痛、さらに重症の場合の横紋筋融解症に対する治療あるいは予防効果も含まれる。

特に、本発明の剤は、HMG-CoA還元酵素阻害薬により発症する筋痛、さらには重症の横紋筋融解症に対して優れた治療あるいは予防効果を示し、HMG-CoA還元酵素阻害薬により引き起こされる筋細胞内のゲラニルゲラニルピロリン酸の減少を抑制する。ここで、HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンなどが挙げられる。

本発明の剤は、優れた骨格筋保護作用を有し、かつ低毒性である。よって、本発明の剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば、横紋筋融解症の予防治療薬、横紋筋融解に伴うミオグロビン尿症の予防治療薬、筋痛の予防治療薬等として安全に用いることができる。

本発明の剤において、活性成分であるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化

合物またはその塩、またはそのプロドラッグ（以下、SSI化合物またはそのプロドラッグと称することもある）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ一化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の剤は、SSI化合物またはそのプロドラッグを疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。SSI化合物またはそのプロドラッグの本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分としてSSI化合物またはそのプロドラッグ以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

【0065】

具体的には、錠剤の製造法は、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮

成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、S S I化合物またはそのプロドラッグの一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又はS S I化合物またはそのプロドラッグの一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、T w e e n 80, H C O-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるい

はこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 812 等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約 0.1 ないし約 300 μm であり、好ましくは、約 1 ないし約 150 μm 、さらに好ましくは約 2 ないし約 100 μm である。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0066】

本発明の剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば、骨格筋保護剤として成人患者に経口的に投与する場合、SSI 化合物として 1 日当たり 1～400 mg/日、好ましくは 6～120 mg/日を 1～数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の剤の例としての徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1 日ないし 3 日あるいは 1 週間ないし 3 ヶ月に 1 回等状況によって適宜選ぶことができる。

【0067】

本発明の骨格筋保護剤を HMG-C o A 還元酵素阻害薬が有する細胞毒性から骨格筋を保護するために用いる場合、本発明に用いられる SSI 化合物と HMG-C o A 還元酵素阻害薬の投与形態は特に限定されず、投与時に、SSI 化合物と HMG-C o A 還元酵素阻害薬とが組み合わされていてもよい。このような投与形態としては、例えば、（1）SSI 化合物と HMG-C o A 還元酵素阻害薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）SSI 化合物と HMG-C o A 還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）SSI 化合物と HMG-C o A 還元酵素阻害薬とを別々

に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) SSI化合物とHMG-CoA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) SSI化合物とHMG-CoA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、SSI化合物→HMG-CoA還元酵素阻害薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、SSI化合物とHMG-CoA還元酵素阻害薬の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、HMG-CoA還元酵素阻害薬1重量部に対し、SSI化合物を0.01ないし100重量部用いればよい。

【0068】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の剤の薬理効果を示す実験結果について記載する。

被検化合物1:

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸

被検化合物1は、特開2002-080468号公報に実施例36として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。

被検化合物2:

3-[[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸

被検化合物2は、特開平9-136880号公報に実施例36として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。また

、被検化合物 2 がスクアレン合成酵素阻害作用を有することが該公報の実験例 1 に示されている。

被検化合物 3 :

N- [[(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

被検化合物 3 は、特開平 9-136880 号公報に化合物番号 13-1 として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。また、被検化合物 3 がスクアレン合成酵素阻害作用を有することが該公報の実験例 1 に示されている。

【0069】

【実施例】

試験例 1

ヒラメ筋中ゲラニルゲラニオール (GGOH) 増加作用

方法:

6 週齢雄 SD ラット (1 群 4 匹) にビークル或いは被検化合物 1 または 2 を 40、200 mg/kg となるように 10 mL/kg の容量で 14 日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。14 回投与の翌朝エーテル麻酔下屠殺した。直ちにヒラメ筋を採取しドライアイス上凍結した後 -80℃ にて保存した。後日、筋肉ホモジネートにホスファターゼを加え脱リン酸化後、筋肉中ゲラニルゲラニオール (ゲラニルゲラニルピロリン酸とゲラニルゲラニオールの総和) 濃度を LC/MS/MS を用いて定量した (表 1)。

結果:

表 1

処置	投与量 (mg/kg)	ヒラメ筋中GGOH量 (μ g/g ヒラメ筋)
ビークル	0	0.190 \pm 0.007
被検化合物 1	40	0.224 \pm 0.017
被検化合物 1	200	0.255 \pm 0.027*
被検化合物 2	40	0.225 \pm 0.019
被検化合物 2	200	0.255 \pm 0.006*

Data represent Mean \pm SE (N=4).

*P<0.025 vs. コントロール (one-tailed Williams' test)

表 1 の結果より、S S I 化合物は骨格筋中のゲラニルゲラニオール濃度を増加させることが分かる。

【0070】

試験例 2

HMG-C o A還元酵素阻害薬の細胞毒性に対するゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) 添加の影響

方法:

継代数 6 代目のヒト正常骨格筋細胞 (Bio Whittaker社) をSkGM培地 (Bio Whittaker社) 中で96穴プレート上培養し、コンフルエントの状態ですべてのグループ 1-6 群に群分け後、処置 1 および処置 2 における薬物を同時添加し 3 日後にATP Lite-Mキット (Packard社) を用いて細胞内ATP含量を測定し、生細胞数を測定した (表 2)。

結果:

表 2

	処置 1	処置 2	生細胞数 (% of グループ 1)
グループ 1	ビークル	ビークル	100±1.3
グループ 2	ビークル	GGPP(10 μM)	93.5±0.8
グループ 3	シムバスタチン(10 μM)	ビークル	46.2±1.5#
グループ 4	シムバスタチン(10 μM)	GGPP(10 μM)	72.3±1.6*
グループ 5	アトルバスタチン(10 μM)	ビークル	52.0±0.9#
グループ 6	アトルバスタチン(10 μM)	GGPP(10 μM)	67.8±1.3\$

各データは平均±標準誤差 (N=3) を示す。

#P<0.025 vs グループ 1 (one-tailed Williams' test)

*P<0.01 vs グループ 3 (Student's t test)

\$P<0.01 vs グループ 5 (Student's t test)

表 2 の結果から、SSI 化合物により増加するゲラニルゲラニオールを生体内での活性体であるゲラニルゲラニルピロリン酸は優れた骨格筋細胞毒性軽減作用を有することが分かる。

【0071】

試験例 3

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の細胞毒性に対する被検化合物 3 添加の影響 (1)

方法:

継代数 6 代目のヒト正常骨格筋細胞 (Bio Whittaker 社) を SkGM 培地 (Bio Whittaker 社) 中で 96 穴プレート上培養し、コンフルエントの状態を表 3 に示したグループ 1-4 群に群分け後、処置 1 および処置 2 における薬物を同時添加し 3 日後に ATP Lite-M キット (Packard 社) を用いて細胞内 ATP 含量を測定し、生細胞数を測定した (表 3)。

結果:

表 3

	処置 1	処置 2	生細胞数 (% of グループ 1)
グループ 1	ビークル	ビークル	100±3.6
グループ 2	被検化合物 3 (10 μ M)	ビークル	96±1.2
グループ 3	ビークル	アトルパスタチン (100 μ M)	34±0.6 [#]
グループ 4	被検化合物 3 (10 μ M)	アトルパスタチン (100 μ M)	42±0.5*

各データは平均±標準誤差 (N=3) を示す。

[#]P<0.025 vs グループ 1 (one-tailed Williams' test)

*P<0.05 vs グループ 3 (Student's t test)

【 0 0 7 2 】

試験例 4

HMG-C o A還元酵素阻害薬の細胞毒性に対する被検化合物 3 添加の影響 (2)

方法:

継代数 6 代目のヒト正常骨格筋細胞 (Bio Whittaker社) をSkGM培地 (Bio Whittaker社) 中で96穴プレート上培養し、コンフルエントの状態を表 4 に示したグループ 1-6 群に群分け後、処置 1 における薬物を添加し 1 日後に培地を完全に除き、処置 2 における薬物を添加し、3 日後にATP Lite-Mキット (Packard社) を用いて細胞内ATP含量を測定し、生細胞数を測定した (表 4)。

結果:

表 4

	処置 1	処置 2	生細胞数 (% of グループ 1)
グループ 1	ビークル	ビークル	100±0.5
グループ 2	被検化合物 3 (10 μ M)	ビークル	98±2.3
グループ 3	ビークル	アトルバスタチン(10 μ M)	57±1.1#
グループ 4	被検化合物 3 (10 μ M)	アトルバスタチン(10 μ M)	76±1.8**
グループ 5	ビークル	アトルバスタチン(100 μ M)	35±1.9#
グループ 6	被検化合物 3 (10 μ M)	アトルバスタチン(100 μ M)	45±0.2*

各データは平均±標準誤差 (N=3) を示す。

#P<0.025 vs グループ 1 (one-tailed Williams' test)

**P<0.01 vs グループ 3 (Student's t test)

*P<0.05 vs グループ 5 (Student's t test)

表 3 および 4 の結果から、S S I 化合物は優れた骨格筋細胞毒性軽減作用を有することが分かる。

【0073】

製剤例

本発明の骨格筋保護剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

1. カプセル剤

(1) N- [[(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) -1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

10mg

(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg

1 カプセル 180 mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) N- [[(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

10 mg

(2) ラクトース 35 mg

(3) コーンスターチ 150 mg

(4) 微結晶セルロース 30 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1 錠 230 mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

3. 注射剤

(1) N- [[(3R, 5S) - 7-クロロ-5- (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

10 mg

(2) イノシット 100 mg

(3) ベンジルアルコール 20 mg

1 アンプル 130 mg

(1), (2), (3) を全量 2 ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、ア

ンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

【 0 0 7 4 】

【発明の効果】

本発明の剤は、優れた骨格筋保護作用を有し、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの他の薬剤により発症する筋痛や横紋筋融解症に対して優れた予防・治療効果を示す。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 骨格筋保護剤として有用な新規医薬を提供する。

【解決手段】 スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 9 3 5 9 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.